Atracurium Labatec® i.v.

Composition

Principe actif: Atracurii besilas.

Excipient: Aqua ad iniectabilia q.s. ad solutionem.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution injectable; 10 mg/mL.

Indications/Possibilités d'emploi

Atracurium Labatec est utilisé dans un vaste domaine d'interventions chirurgicales, y compris la césarienne, en tant qu'adjuvant de l'anesthésie générale permettant de faciliter l'intubation trachéale et d'induire la relaxation de la musculature squelettique.

L'Atracurium n'a pas d'effet direct sur la pression intraoculaire et convient donc bien à la myorelaxation lors d'interventions oculaires

Posologie/Mode d'emploi

Atracurium Labatec est administré par voie intraveineuse sous forme de bolus sur un intervalle de temps de 5–10 secondes ou en perfusion (voir « Atracurium Labatec en perfusion»).

Adultes et enfants (de plus d'un mois)

Atracurium Labatec en injection
La dose préconisée est de 0,3 à 0,6 mg/kg, suivant la durée requise du bloc neuromusculaire. Il s'ensuit une relaxation adéquate d'une durée de 15–35 min (par exemple, après l'injection intraveineuse de 0,4 mg/kg, une relaxation chirurgicale adéquate se maintient pendant 30 à 35 min et le temps de récupération spontanée à 95% de la réponse tétanique dure environ 60 min). L'intubation endotrachéale peut en général être pratiquée dans les 90 secondes après l'injection d'une dose de 0,5 à 0,6 mg/kg.
Un bloc complet peut être prolongé, suivant les besoins, par des doses d'entretien de 0,1 à 0,2 mg/kg, sans aucun risque de cumulation.

Atracurium Labatec en perfusion
Après injection d'un bolus de 0,3–0,6 mg/kg, le bloc neuromusculaire peut être maintenu au moyen d'une perfusion continue (en utilisant, éventuellement, une pompe à perfusion). Le débit de perfusion recommandé est de 0,005–0,01 mg/kg/min ou bien 0,3–0,6 mg/kg/h).
La relaxation devrait être surveillée à l'aide d'un activateur nerveux périphérique. Bien qu'à ce jour il n'existe aucune règle générale en ce qui concerne la profondeur de la relaxation requise, les données obtenues jusqu'à présent indiquent que l'obtention de la première réponse aux stimuli dans la quadristimulation (Train-of-Four, TOF) représente une relaxation adéquate.

Instructions spéciales pour le dosage

Patients âgés:

Chez les patients âgés, Atracurium Labatec peut être appliqué aux posologies usuelles. Il est cependant recommandé de commencer par une faible dose et de pratiquer une injection lente (sur environ 60 à 75 sec).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale et/ou hépatique:
Atracurium Labatec peut être administré à la posologie standard même aux insuffisants au stade terminal.

Patients présentant des affections cardiovasculaires:
Il convient d'injecter la dose préconisée sur un intervalle de temps de 60 sec chez les patients présentant des affections cardiovasculaires significatives sur le plan clinique.
Lors d'une opération de pontage cardiopulmonaire, Atracurium Labatec peut être administré en perfusion en respectant les débits de perfusion recommandés. Une hypothermie provoquée (température corporelle à 25–26 °C) diminue la vitesse d'inactivation de l'Atracurium et, par conséquent, sa dégradation. Dans ce cas, le débit de perfusion, diminué de moitié environ, devrait permettre d'assurer le blocage neuromusculaire complet.

Contre-indications

L'Atracurium est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité avérée à l'Atracurium, au cisAtracurium ou à l'acide benzènesulfonique.

Mises en garde et précautions

Atracurium Labatec paralyse la musculature squelettique ainsi que respiratoire, mais n'agit cependant pas sur la conscience. Atracurium Labatec ne doit donc être administré qu'en anesthésie générale, pratiquée de manière adéquate sous la surveillance d'un anesthésiste expérimenté et dans les conditions permettant une intubation trachéale et une respiration assistée.

Précautions

Lors de l'administration d'Atracurium Labatec, une libération d'histamine peut survenir chez des patients prédisposés. Chez les patients dont l'anamnèse permet de supposer une sensibilité accrue à l'histamine et/ou lorsqu'on utilise des doses d'Atracurium se situant à la limite de la posologie maximale préconisée, Atracurium Labatec doit donc être utilisé avec prudence et administré en injection lente (sur un intervalle de 60 à 75 sec).

La prudence est également de rigueur lors de l'administration de l'Atracurium chez des patients présentant une hypersensibilité avérée à d'autres bloquants neuromusculaires, étant donné que des cas de sensibilité croisée entre bloquants neuromusculaires ont été rapportés (voir «Contre-indications»).

En cas de myasthénie ou d'autres affections neuromusculaires ainsi que d'anomalies électrolytiques sévères, une hypersensibilité à l'Atracurium doit être escomptée.

Les sujets atteints de brûlures risquent de développer une résistance aux myorelaxants non dépolarisants. Chez ces patients, une augmentation de la posologie peut s'avérer nécessaire, en fonction du temps qui s'est écoulé depuis la brûlure et de l'étendue de la brûlure.

Aux posologies recommandées, Atracurium Labatec ne possède aucune propriété vagolytique ou ganglioplégique cliniquement significative. Par conséquent, lorsque le schéma posologique est respecté, le médicament n'a pas d'effet clinique significatif sur la fréquence cardiaque et il n'antagonise donc pas la bradycardie provoquée par de nombreux anesthésiques ou par une stimulation vagale au cours de l'intervention.

Chez les patients sujets à une chute de la pression artérielle (par exemple, en cas d'hypovolémie), il convient d'injecter Atracurium Labatec pendant 60 à 75 sec.

L'Atracurium étant inactivé à un pH élevé, il ne doit pas être mélangé dans la même seringue au thiopental ou à une autre substance à réaction alcaline.

Atracurium Labatec est hypotonique et, à cause d'un risque d'hémolyse, ne doit pas être administré par la même voie veineuse que celle utilisée pour une transfusion sanguine.

Des études portant sur l'hyperthermie maligne et réalisées chez des animaux sensibles (porcs) et chez des patients ont montré qu'Atracurium Labatec ne déclenche pas ce syndrome.

Interactions

Les anesthésiques administrés par inhalation tels que l'halothane, l'isoflurane et l'enflurane peuvent prolonger l'effet d'Atracurium Labatec.

L'effet des antagonistes neuromusculaires non dépolarisants peut être potentialisé et/ou leur durée d'action prolongée par interactions avec les substances suivantes:
– divers antibiotiques tels les aminosides, polymyxines, spectinomycine, tétracyclines, lincomycine et clindamycine;
– antiarythmiques: propranolol, antagonistes calciques, lidocaïne, procaïnamide et quinidine;
– diurétiques: diurétiques de l'anse de type furosémide, éventuellement mannitol, thiazidiques et acétazolamide;
– sulfate de magnésium, kétamine, sels de lithium;
– ganglioplégiques tels le trimétaphane et l'hexaméthonium.

Dans de rares cas, certaines substances, telles que divers antibiotiques, bêta-bloquants (propranolol, oxprénolol), antiarythmiques (procaïnamide, quinidine), antirhumatismaux (chloroquine, pénicillamine D), trimétaphane, chlorpromazine, stéroïdes, phénytoïne et lithium, peuvent déclencher une myasthénie latente, aggraver une myasthénie existante, voire même provoquer un syndrome myasthénique. Dans ces cas, il existe une sensibilité accrue à l'Atracurium.

Chez les patients traités chroniquement par des anticonvulsivants, il est permis de supposer que l'entrée en action des myorelaxants non dépolarisants sera retardée et leur durée d'action raccourcie.

L'administration concomitante d'Atracurium Labatec avec d'autres myorelaxants non dépolarisants peut aboutir à un bloc neuromusculaire supérieur à celui pouvant être escompté après une dose équipotente d'Atracurium Labatec. Cet effet synergique peut varier en fonction du médicament administré en association.

Les myorelaxants dépolarisants, tels que la succinylcholine, ne doivent pas être utilisés pour prolonger le blocage neuromusculaire, car le bloc prolongé et complexe ainsi induit ne peut être antagonisé que difficilement par les inhibiteurs des cholinestérases.

Grossesse/Allaitement

Les expériences chez l'animal n'ont montré aucune toxicité directe ou indirecte affectant la grossesse, le développement embryonnaire ou foetal et/ou le développement postnatal.
Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu. Le médicament ne doit pas être administré au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.
Atracurium Labatec ne franchit pas la barrière placentaire en quantité significative sur le plan clinique et peut donc être utilisé pour induire la relaxation musculaire lors d'une césarienne.
On ignore si Atracurium Labatec diffuse dans le lait maternel, même sous forme de traces.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été réalisée.

Effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous ont été classés en fonction des classes d'organes et de la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent >1/10, fréquent >1/100 et <1/10, occasionnel >1/1000 et <1/100), rare >1/10'000 et <1/1000), très rare <1/10'000. Les fréquences des effets indésirables très fréquents, fréquents et occasionnels ont été déterminées à l'aide de données d'études cliniques. Les fréquences des effets indésirables rares et très rares ont en général été assignées sur la base d'événements notifiés de façon spontanée.

Données issues d'études cliniques

Troubles vasculaires

Fréquents: Hypotension artérielle (légère, passagère)*, flush*.

Organes respiratoires (troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux)

Occasionnels: Bronchospasme*.
* Ces effets secondaires sont attribués à une libération d'histamine.

Données post-marketing

Troubles du système immunitaire

Très rares: Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde.
Des réactions anaphylactoïdes et anaphylactiques sévères ont été très rarement observées chez des patients ayant été traités par l'Atracurium en association à un ou plusieurs anesthésiques.
Troubles du système nerveux

Pas d'indication de fréquence possible: Crises convulsives.
Il existe des rapports isolés de crises convulsives chez des patients en service de soins intensifs ayant reçu de l'Atracurium en plus d'autres médicaments. Ces patients avaient en général une ou plusieurs prédispositions médicales aux crises convulsives (par exemple, traumatisme crânien, oedème cérébral, encéphalite virale, encéphalopathie hypoxique, urémie). Une relation causale avec la laudanosine, un métabolite de l'Atracurium, n'est pas établie. D'après les études cliniques, une corrélation entre la concentration plasmatique de laudanosine et la survenue de crises convulsives ne semble pas exister.

Troubles musculosquelettiques

Pas d'indication de fréquence possible: Myopathie, faiblesse musculaire.
Il existe des rapports de faiblesse musculaire et/ou de myopathie suite à l'administration prolongée de myorelaxants chez des patients gravement malades en service de soins intensifs. La plupart des patients recevaient également des corticostéroïdes. Ces cas ont été observés très rarement en association avec l'Atracurium. Une relation causale n'est pas établie.

Surdosage

Les signes principaux de surdosage comportent une paralysie musculaire prolongée et ses séquelles. Il est donc important d'assurer la libération des voies aériennes et de maintenir une ventilation assistée jusqu'à la restauration de la respiration spontanée. La conscience n'étant pas affectée, une sédation complète doit être maintenue. A l'apparition des premiers signes de décurarisation spontanée, la récupération peut être accélérée par l'administration concomitante d'un inhibiteur des cholinestérases en association à de l'atropine ou du glycopyrrolate.

Propriétés/Effets

Code ATC: M03AC04

Mécanisme d'action

Atracurium Labatec agit par inhibition hautement sélective et compétitive de l'influx nerveux à la jonction neuromusculaire (action non dépolarisante). Cet effet intervient rapidement et la durée du blocage est proportionnelle à la dose administrée et aisément modulable.

La haute spécificité d'action d'Atracurium Labatec se limite à la plaque motrice terminale; aux posologies usuelles, Atracurium Labatec est dépourvu d'effets cardiovasculaires ou histaminiques cliniquement significatifs.

Pharmacocinétique

Chez l'adulte, une dose de 0,3 à 0,6 mg/kg conduit à une relaxation musculaire adéquate de 15 à 35 min.
L'intubation endotrachéale peut en général être pratiquée dans les 90 sec après administration d'une dose de 0,5 à 0,6 mg/kg.

Environ 35 min après le début de la décurarisation spontanée, la réversion est complète, c'est-à-dire la réponse tétanique atteint 95% de la fonction neuromusculaire normale.

La relaxation musculaire induite par l'Atracurium peut être rapidement supprimée par un inhibiteur des cholinestérases à la posologie usuelle tel que la néostigmine ou l'édrophonium associé à de l'atropine concomitamment ou au préalable, sans qu'il apparaisse de signes de recurarisation.

Métabolisme

L'Atracurium est inactivé notamment par un processus non enzymatique (réaction de dégradation d'Hofmann) spontané dans les conditions physiologiques et, en faible quantité, par une hydrolyse ester catalysée par des estérases non spécifiques.

La demi-vie d'élimination plasmatique *in vitro* à un pH de 7,4 et à une température de 37 °C, est de 43,6 min.

Chez les patients présentant un déficit en pseudocholinestérase, l'inactivation de l'Atracurium n'a pas été affectée. Les essais *in vitro* avec le plasma de patients présentant une basse concentration de pseudocholinestérase laissent supposer que ceci n'a aucun effet sur l'inactivation de l'Atracurium.

L'intubation dépend du mode d'anesthésie choisi et de la posologie d'Atracurium Labatec.
L'expérimentation animale permet de conclure que l'hydrolyse enzymatique, elle aussi, est impliquée dans une très faible proportion dans le métabolisme, le rôle des fonctions hépatique et rénale étant cependant négligeable. D'où l'absence également d'effets cumulatifs.

Elimination

L'élimination de la substance de l'organisme est indépendante de la clairance rénale ou hépatique. La durée d'action de l'Atracurium n'est donc pas affectée par une insuffisance rénale et/ou hépatique.

Données précliniques

Mutagénicité

L'Atracurium a été évalué dans 3 tests de mutagénicité à court terme. Administré à des concentrations allant jusqu'à 1000 mg/petite coupe, le médicament s'est avéré non mutagène dans un test *in vitro* effectué sur des salmonelles (test d'Ames), de même que dans un test *in vivo* réalisé sur la moelle épinière du rat, ce dernier couvrant même les concentrations qui provoquent un blocage neuromusculaire. Dans un deuxième test *in vitro*, le test sur les cellules de lymphome de la souris, des doses allant jusqu'à 60 mg/mL et ayant éliminé jusqu'à 50% des cellules traitées, n'ont révélé aucun potentiel mutagène. Par contre, administré en l'absence d'agents métaboliques (aucune activation métabolique), le produit à une concentration de 80 mg/mL a provoqué un effet mutagène modéré et, à de très hautes concentrations (1200 mg/mL), suivies d'une adjonction d'enzymes métaboliques, un effet mutagène léger. Les deux concentrations mentionnées ont entraîné une élimination de plus de 80% des cellules.

Etant donné les conditions dans lesquelles l'Atracurium est employé chez l'homme, le risque mutagène encouru par les patients recevant de l'Atracurium Labatec pour une relaxation opératoire peut être considéré comme négligeable.

Cancérogenèse

A ce jour, aucune étude de cancérogenèse n'a été effectuée.

Remarques particulières

Incompatibilités

Atracurium Labatec ne doit pas être mélangé à du thiopental ou à d'autres substances alcalines dans la même seringue étant donné qu'une augmentation du pH conduit à l'inactivation de l'Atracurium.

Atracurium Labatec est hypotonique et ne doit pas être administré par la même voie veineuse que celle utilisée pour une transfusion sanguine à cause d'un risque d'hémolyse.
Les variations physiologiques du pH sanguin et de la température corporelle n'influencent pas significativement l'effet de l'Atracurium Labatec.

Compatibilités

Atracurium Labatec est compatible avec les solutions de perfusion suivantes, le mélange pouvant être conservé pendant les délais indiqués ci-après:
Chlorure de sodium à 0,9%: 24 h;
Glucose à 5%: 8 h;
Solution de Ringer: 8 h;
Chlorure de sodium à 0,18% + glucose à 4%: 8 h;
Solution de Hartmann (lactate de sodium): 4 h.
Après dilution avec une de ces solutions et à des concentrations finales d'Atracurium de 0,5 mg/mL ou plus, la solution obtenue peut être conservée comme indiqué ci-dessus à des températures ne dépassant pas 30 °C et à la lumière du jour.

Si Atracurium Labatec est injecté dans une veine de petit calibre, il faut effectuer un rinçage avec une solution physiologique de NaCl. Si la même aiguille est utilisée pour injecter d'autres anesthésiques, celle-ci sera à chaque fois rincée avec de la solution physiologique de NaCl.

Stabilité

La préparation ne contient pas de conservateur. Pour des raisons microbiologiques, la préparation prête à l'emploi est à administrer immédiatement après ouverture ou dilution.
Les solutions non utilisées d'ampoules entamées doivent être jetées.

Remarques concernant le stockage

Conserver entre 2 et 8 °C. Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption imprimée sur l'emballage par la mention «EXP».
Tenir à l'abri de la lumière.
Pour le transport, Atracurium Labatec peut être conservé pendant un bref délai en dehors du réfrigérateur à une température maximale de 30 °C. Lorsque le produit est conservé pendant un mois à 30 °C, une perte d'efficacité de 8% doit être escomptée.

Numéro d'autorisation

60126 (Swissmedic).

Présentation

Atracurium Labatec, solution injectable à 25mg – 2,5 mL: ampoules 5, [B].
Atracurium Labatec, solution injectable à 50mg – 5 mL: ampoules 5 [B].

Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

Mise à jour de l'information

Août 2009.